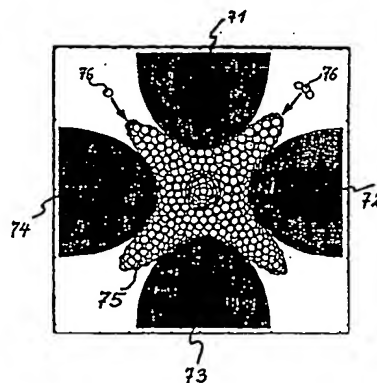




PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 2/00, 13/02, 19/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/23020 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 1995 (31.08.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00237 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Februar 1995 (23.02.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 06 041.6 24. Februar 1994 (24.02.94) DE P 44 34 883.5 29. September 1994 (29.09.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRAUNHOFER GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Leonrodstrasse 54, D-80636 München (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FUHR, Günter [DE/DE]; Berliner Strasse 28A, D-13127 Berlin (DE). VOIGT, Andreas [DE/DE]; Ahrenshooper Strasse 67, D-13051 Berlin (DE). HAGEDORN, Rolf [DE/DE]; Wartiner Strasse 16, D-13027 Berlin (DE). SCHNELLE, Thomas [DE/DE]; Invalidenstrasse 43, D-10115 Berlin (DE). HORNING, Jan [DE/DE]; Invalidenstrasse 43, D-10115 Berlin (DE). MÜLLER, Torsten [DE/DE]; Hartriegel Strasse 100, D-12439 Berlin (DE). FIEDLER, Stefan [DE/DE]; Invalidenstrasse 43, D-10115 Berlin (DE). GLASSER, Henning [DE/DE]; Invalidenstrasse 43, D-10115 Berlin (DE).	(74) Anwalt: LEONHARD, Reimund; Leonhard, Olgemöller, Fricke, Josephspitalstrasse 7, D-80331 München (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<p>(54) Title: SHAPING OF MICROPARTICLES IN ELECTRIC-FIELD CAGES</p> <p>(54) Bezeichnung: FORMEN VON MIKROPARTIKELN IN ELKTRISCHEN FELDKÄFIGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>In the method proposed, microparticles suspended in a liquid or droplets suspended in a liquid with which they are immiscible are shaped by high-frequency electric fields in a three-dimensional electrode array (11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f) of a size in the micrometre or submicrometre range and subsequently consolidated by prior art chemical bonding procedures or by physical methods. The disposition, geometry and control of the electrodes determine the shape of the particles. The particles themselves must have a conductivity and/or relative dielectric constant lower than the solution surrounding them. For some, this can be achieved only at certain frequencies in the kHz and MHz band which are determined by the passive electrical properties of the particles and the surrounding solution. The particles or droplets are repelled by the electrodes so that they are shaped in the free solution without making contact with any surface and can then be consolidated. This makes it possible to shape micrometre- and submicrometre-size particles of the kind required in chromatography, affinity biochemistry and medicine, as well as for filter systems.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>In einer Flüssigkeit suspendierte Mikropartikeln oder Tropfen einer nicht mischbaren anderen Flüssigkeit werden in einer räumlichen Elektrodenanordnung (11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f) einer Größe im Mikrometer- oder Submikrometerbereich mittels hochfrequenter elektrischer Felder in ihrer Geometrie geformt und danach über bekannte chemische Bindungsverfahren oder mit physikalischen Methoden verfestigt. Anordnung, Geometrie und Ansteuerung der Elektroden bestimmen die Form der Teilchen. Die Teilchen selbst müssen eine kleinere Leitfähigkeit und/oder relative Dielektrizitätskonstante als die sie umgebende Lösung aufweisen. Teilweise läßt sich das nur bei bestimmten Frequenzen im kHz- und MHz-Bereich erreichen, die sich aus den passiven elektrischen Eigenschaften der Teilchen und der Umgebungslösung bestimmen lassen. Die Teilchen oder Tröpfchen werden dann von den Elektroden weggedrückt, so daß sie ohne Berührung einer Oberfläche in freier Lösung geformt und verfestigt werden können. Damit wird es möglich, Teilchen von Mikrometer- und Submikrometergröße räumlich zu gestalten, wie sie beispielsweise in der Chromatographie, Affinitätsbiochemie, Medizin aber auch für technische Filtersysteme benötigt werden.</p>		



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Formen von Mikropartikeln in elektrischen Feldkäfigen

Die Erfindung betrifft 3-dimensionale Mikroelektrodenanordnungen und Verfahren, um suspendierte Teilchen (Partikeln, Phasen) oder Tropfen einer Flüssigkeit in elektrischen Feldern, vorzugsweise Hochfrequenzfeldern, zu formen und unter Feldeinfluß zu verfestigen. Sie betrifft auch Verwendungsmöglichkeiten der geformten Teilchen.

Zahlreichen Trenntechniken in der Chemie, Medizin oder Biotechnologie liegt das Durchströmen gepackter Volumina von als Filter oder Träger mit erweiterter Funktion dienenden kleinen Partikeln zu Grunde. Verbreitete Anwendung finden dabei z.B. in der Chromatographie sphärische Gelpartikeln (z.B. Sephadex), irreguläre Granulate (Aktivkohlen, Harze, Mischoxide), Extruder-Komprimat (Molsiebe, Katalysatoren) oder Fasern und Hohlfasern (Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol A21, 305-428 (1992) VCH-Publishers Cooperation, sowie eben da Vol B3, 10-1 bis 10-44 (1992)). Auf Grund der für sphärische Mikropartikeln in Abhängigkeit ihrer Größe charakteristischen Lichtbrechungseigenschaften werden solche auch in der Farbenherstellung breit angewendet (z.B. Latex oder mikrosphärische Gläser in lichtreflektierenden Anstrichen). Um bei gegebenem Packungsvolumen immer größere Oberflächen für die Wechselwirkung mit der durchströmenden Flüssigkeit, Gas oder Suspension zu erreichen, werden einerseits immer kleinere Dimensionen (Mikrometerbereich, Submikrometerbereich) der Partikeln angestrebt (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 15, 470 -493 (1981) J. Wiley & Sons, New York), oder wird Wert auf ein definiertes Größenspektrum - bis hin zu monodispersen homogenen Gemischen gelegt.

Die Größe der im Mikrometer- und Submikrometerbereich ausschließlich sphärischen Endprodukte lässt sich allein durch die Verfahrensbedingungen der Herstellung streng festlegen oder aber durch nachträgliche Klassierungen einstellen. Letzteres trifft für alle aus Zerkleinerungstechnologien stammenden irregulären Partikeln, jedoch nicht für ihre Form zu. Die Form

der Mikropartikeln ergibt sich allein aus der Technologie ihrer Herstellung und ist für alle in Rührreaktoren hergestellte polymeren Materialien und die genannten Gläser durch die Schmelztechniken auf Mikrosphären (Kugeln) begrenzt. Einer gewissen Regelung unterwerfen sich allein die mikrokristallinen Materialien, wobei sich die zu erzielenden Formen aus der Abbildung der stoffspezifischen Kristallebenen ergeben und damit wiederum eingeschränkt sind.

10 Für viele Anwendungszwecke (Chromatographie, Farbherstellung, Medikamentenherstellung etc.) wäre es sehr vorteilhaft, in ihrer Geometrie in weiten Grenzen bestimmbare und reproduzierbar herstellbare Mikropartikeln zu besitzen, die z.Z. jedoch nur in Einzelfällen mit ausreichender Variabilität der Geometrie und
15 Struktur herstellbar sind.

Daß elektrische Felder zum Sammeln von Partikeln und Zellen in flüssigen Medien genutzt werden können, wurde von POHL bereits 1978 in einer Monographie beschrieben (POHL, H.P.,
20 Dielectrophoresis, Cambridge Press, Cambridge 1978). Er und nachfolgende Autoren (z.B. T.B. JONES, J. Electrostatics 18, 55-62 (1986) u.a.) nutzten dafür zumeist makroskopische Elektrodenanordnungen. Ein Formen von Körpern war unter diesen Umständen nicht möglich.

25 Einen entscheidenden Schritt bedeutete die Entwicklung von hochfrequenten Feldekäfigen auf der Basis von Mikroelektroden, die mit den Technologien der Halbleiterherstellung produziert wurden (T.SCHNELLE et al. Biochim.Biophys.Acta 1157, 127-140
30 (1993)). Sie dienten dem Fangen und der Manipulation von Zellen und kleinsten Teilchen in Mikrokanal- und Reaktionssystemen und basieren auf den makroskopischen Feldekäfigen, wie sie aus der Elementarteilchenphysik bekannt sind (W.PAUL et al., Forschungsberichte des Wirtschaftsministeriums Nordrhein-
35 Westfalen, Nr. 145 und Nr. 450 (1958)). Es konnte auch gezeigt werden, daß kleine Partikeln, wie z.B. Latexkugeln einer Größe von einigen Mikrometern; z.B. 3.4 μm oder 9.9 μm) in freier Lösung mittels negativ dielektrophoretischer Kräfte zu

Aggregaten gesammelt werden und daß diese je nach Ansteuerung des Feldes eine andere Form annehmen (G.FUHR et al. Biochim.Biophys.Acta 1108, 215-223 (1992)). Nach Abschalten des Feldes zerfallen dieses Gebilde jedoch.

5
Gegenüber dem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die **Aufgabe** zugrunde, Mikropartikeln und/oder Flüssigkeitstropfen in einer Umgebungslösung mittels elektrischer Felder so zu sammeln und dauerhaft zu verformen.
10 Das wird mit der technischen Verfahrenslehre des Anspruchs 1 erreicht. Ebenso erreicht dies die Vorrichtung gemäß Anspruch 39 zur Durchführung des Verfahrens. In dem Verfahren und der Vorrichtung könne Viren oder Makromoleküle verwendet werden (Anspruch 21). Die Ausgangsprodukte finden vorteilhafte
15 Einsatzgebiete in den technischen Gebieten der Ansprüche 20, 22, 23. Auch können sie als Partikel für Filtersysteme, als Partikel für chromatografische Trenntechnik verwendet werden.

Auch nach dem Abschalten des Feldes und Entnehmen aus dem
20 Feldkäfig behalten die mikrokraftgeformten Gebilde ihre Form weitgehend bei und können ähnlich oder wie ein Festkörper behandelt werden.

Die abhängigen Ansprüche ergänzen die abstrakten - von
25 Anspruch 1, 39 in tragenden Merkmalen umrissenen - Gedanken der elektrisch steuerbaren Formung eines Partikelaggregates oder einer Flüssigkeitsmenge mit Hilfe von dreidimensional angeordneten Mikroelektroden und der chemischen und/oder physikalischen Verfestigung des Gebildes unter Feldeinfluß.

30
Mittels im Mikrometer- oder Submikrometerbereich (unterhalb 1µm) 3-dimensional angeordneten, einen mit einer Flüssigkeit füllbaren Reaktionsraum umschließenden, jedoch diesen nicht vollständig begrenzenden, Mikroelektroden, werden starke
35 elektrische Feldgradienten gebildet, die einen Feldkäfig bilden. In diesem Feldkäfig lassen sich bei Applikation von Signalfrequenzen im kHz- bis GHz-Bereich Mikropartikeln oder Flüssigkeitstropfen einer zweiten oder mehrerer, mit der ersten

nicht oder nur teilweise mischbaren Flüssigkeit fangen und/oder zu größeren Gebilden vereinigen. Die Teilchen oder Tropfen haben eine niedrigere Leitfähigkeit und/oder relative Dielektrizitätskonstante im Vergleich zum Umgebungsmedium. Sie werden dann von den Elektroden auch bei Wechselstrombeschaltung abgestoßen (negative Dielektrophorese) und sammeln sich in Feldminima, die in der Regel in der freien Lösung liegen. Dort nehmen die Partikelaggregate oder Tropfen je nach Amplitude, Frequenz und Phasenlage der Wechsignale, aber auch in Abhängigkeit von der Geometrie und Lage der Elektroden steuerbare Formen an.

In Ausnahmefällen (extrem wenig leitfähige Flüssigkeiten) werden niedrige Frequenzen bzw. Gleichstrom verwendet.

Erfindungsgemäß wird unter der Wirkung der Felder die Aggregation sowie Vermehrung der Partikeln oder die Verfestigung von Tropfen induziert, was auf chemischem Weg (z.B. Polymerisation, Zwei- oder Mehrkomponentensysteme) oder physikalischem Weg (z.B. Abkühlen, Kristallisation) erfolgen kann. Da das gebildete Partikel keine Elektrode berührt, sondern durch das Feld frei in der Umgebungslösung schwebend gehalten wird, kann es nach Formung und Verfestigung leicht aus dem Elektrodenraum entnommen werden.

Mit der Erfindung können entsprechende Partikeln auch im Submikrometerbereich (kleiner $1\mu\text{m}$) geformt werden. Die Größe der Teilchen hängt vor allem von der Ausführung (Geometrie, Anordnung) der sie formenden Elektroden ab. Für entsprechend kleine Teilchen müssen die Elektroden ebenfalls entsprechend klein (im Submikrometerbereich) liegen. Die Elektroden können allerdings um den Faktor 2 bis 10 größer sein als das zu formende Teilchen. Sie können auch entsprechend beabstandet sein. Je kleiner die Geometrie der Elektroden gewählt ist, desto geringer ist die Gefahr von Elektrolyse oder Elektrodenauflösung, so daß auch mit sehr leitfähigen Umgebungslösungen (beispielsweise Saugerzellkulturen) gearbeitet werden kann. Vorteilhaft tritt hinzu, daß die auftretende Wärme besser abgeführt werden kann.

Es wird damit möglich, lebende Zellen in hochleitfähigen Medien, wie tierischen Zellkulturmedien, zu Homo- oder Hetero-Aggregaten zu formen oder zu umhüllen.

5

Wenn mehrere Feldkäfigsysteme nebeneinander angeordnet (aneinandergereiht) werden, lassen sich auch kompliziert vernetzte und langgestreckte oder filigran einen Raum durchsetzende Teilchensysteme erzeugen (Anspruch 40).

10

Die Elektroden können mit Techniken der Halbleiterherstellung erzeugt werden (Anspruch 11). Sie sind zumeist flach und auf einen Träger elektroplatiert. Eine verwendbare Dicke ist 0.5 μm , verwendbare Träger sind z.B. Quarzglas oder Halbleitermaterialien. Der dreidimensionale Zusammenbau kann durch Mikromanipulatoren erfolgen.

15

Stehen die Elektroden nur in einem kleinen Bereich mit der Teilchensuspension (Umgebungslösung) in direktem Kontakt (Anspruch 8), können hochleitfähige Lösungen/Suspensionen verwendet werden (z. B. die physiologische Nährlösung DMEM).

20

Bei geringen Leitfähigkeiten der Lösung und bei größeren Elektroden können diese auch ganz bedeckt sein (Anspruch 9).

25

Typische Abmessungen der Partikeln oder dispergierten Phasen liegen in wenigstens zwei Dimensionen (Größenordnungen) von Mikrometer- oder im Submikrometerbereich.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die beiliegenden Figuren näher erläutert.

Figur 1 veranschaulicht die Partikelformung und eine mögliche Anordnung von Elektroden 11. Im dargebotenen Beispiel sind die Elektroden in drei Ebenen angeordnet. In der obersten Ebene befindet sich die Elektrode 11f, darunter in einer Quadrupolanordnung die Elektroden 11a, 11b, 11c und 11d und in der unteren Ebene die Elektrode 11e. Die räumliche Anordnung der Elektroden 11 bildet einen Reaktionsraum.

Die Elektroden 11e und 11f werden mit einer Wechselspannung $u_z(t)$ beaufschlagt, an die Elektroden 11a bis 11d wird ein rotierendes Feld ($u_x(t)$, $u_y(t)$) angelegt. Entweder über Zuführungskanäle oder seitlich zwischen die Elektroden kann eine Flüssigkeit 13 (im folgenden "Umgebungslösung" genannt) eingespült werden, in der sich kleine Partikeln, Zellen oder Gasblasen oder Tröpfchen einer weiteren flüssigen Phase suspendieren lassen. Durch geeignete Wahl der Dielektrizitätskonstante und/oder der spezifischen Leitfähigkeit der Partikeln 12 und der Umgebungslösung 13 kann erreicht werden, daß abstoßende Polarisationskräfte auftreten (immer dann, wenn die Leitfähigkeit oder die Dielektrizitätskonstante der Partikeln bei einer gegebenen Frequenz kleiner als die der Umgebungslösung ist). Die Teilchen oder Tropfen 12 werden dann bei Feldstärken größer 1 kV/m in den Zentralteil des Reaktionsvolumens 13 ("Reaktionsraum") fokussiert und je nach Ansteuerungsart der Elektroden 11 zu einem nichtsphärischen Körper 12 verformt, der diese Form bei Anlassen des Feldes auch beibehält.

Hat der Körper die gewünschte Größe und Form erreicht, wird über einen chemischen Vorgang (z.B. Photopolymerisation) oder physikalischen Prozess (z.B. Abkühlung) der geformte Körper gehärtet und anschließend aus dem Reaktionsraum ausgespült.

5 Nachdem die Abmessungen der Elektroden 11 und ihr Abstand im Mikrometer und vor allem auch Submikrometerbereich gewählt werden, entstehen geformte Mikropartikeln 12 einer Größe in eben diesem Bereich.

10 **Figur 2** veranschaulicht verschiedene Formen von Mikropartikeln, wie sie in Feldkäfigen erzeugt werden können. Eine Spindel 21 entsteht, wenn 11f und 11e nur schwach angesteuert werden (geringere Amplitude als an 11a bis 11d). Ein herzförmiges Gebilde 22, ist z.B. erreichbar durch Amplitudenerhöhung an der
15 Elektrode 11b. Eine an den Flächen eingedellte Scheibe, ähnlich der Form eines menschlichen Erythrocyten (rotes Blutkörperchen), wird durch Erhöhung der Amplitude an 11e und 11f gegenüber 11a bis 11d und geringerem ursprünglichem Materialeinsatz erhalten. Ein Senken der Amplitude an 11e, 11f ergibt das in **Figur 1**
20 gezeigte Partikel 12. Die jeweils besonders hervorgehobenen Kräfte F_x , F_y , F_z sind entsprechend dem Koordinatensystem der **Figur 1** eingezeichnet.

Figur 3 zeigt eine Anordnung von Elektrodenreihen 31a
25 bis 31h, 32a bis 32h, 33a bis 33h und 34a bis 34h in zwei Ebenen 36, 37, die einen Kanal 39 begrenzen und in ihm aneinandergereihte Oktupol-Feldkäfige bilden. Beide Ebenen 36, 37 haben einen Abstand, der der Spaltbreite der Elektrodenreihen 31 und 32 entspricht. Ein Spacer 38 kann diesen
30 Abstand dauerhaft fixieren. Es handelt sich um eine Anordnung, wie sie in der Technologie der Halbleiter-Hybridherstellung Anwendung findet. In den Kanal 39 wird eine Umgebungslösung 39a und eine Teilchenfraktion oder Phase 39b gegeben, die bei ausreichender Materialzugabe wie in **Figur 2** angegeben verformt
35 und verknüpft werden kann. Während oder nach der Härtung läßt sich das geformte Band 39b kontinuierlich oder diskontinuierlich aus dem Kanal 39 entfernen.

Figur 4 zeigt eine Oktupolanordnung 41, 42 mit jeweils vier Elektroden in 2 Ebenen (41a bis 41d und 42a bis 42d). Diese Anordnung lässt sich sehr leicht bis zu Submikrometergröße (Breite, Höhe, Abstand) der Elektroden auf Siliziumwafern herstellen. Es können alternierende oder rotierende Felder angelegt werden bis zu Frequenzen im oberen MHz-Bereich. Analog zu Figur 1 werden Körper 43 im Reaktionsraum 44 geformt und gehärtet.

Figur 5 verdeutlicht als Sektorschnitt den Aufbau eines geformten Körpers, bei dem zuerst der Innenkörper 51 gebildet und verhärtet wurde (Kugel), danach mit anderer Ansteuerung eine erste Umhüllung 52 und eine weitere Hülle mit wieder anderer Geometrie 53. Diese Hülltechnik kann weiter fortgesetzt werden. Anwendungsmöglichkeiten dieser Form liegen beispielsweise in der Medikamentendosierung.

Figur 6 zeigt eine Elektrodenanordnung 61 zum Formen eines mikrotoroiden Partikels 62 im Reaktionsraum 63. Benötigt werden die Elektroden 61a und 61b zum Formen des Ringes und die Ringelektroden 61c und 61d zu dessen Stabilisierung. Die Elektroden 61a bis 61d sind in vier parallelen Ebenen angeordnet. Bei symmetrischem Torus 62 - der zu formen ist - sind die Elektroden 61a, 61b in der Achse der Ringelektroden 61c, 61d angeordnet und abhängig von der Feldstärke und Frequenz an den Elektroden 61a, 61b ist der Abstand oberhalb der Elektrode 61c und unterhalb der Elektrode 61b gewählt.

Angesteuert wird mit Wechselspannungen.

Figur 7 ist ein Schema, wie die Kräfte in den gezeigten Oktupolkäfigen auf die zu formenden Partikel wirken. Dargestellt ist die Mittelebene beispielsweise des Käfigs 11a, 11b, 11c, 11d der Figur 1; ebenso könnte es aber auch ein Schritt in eine Ebene senkrecht zur Kanalerstreckung 39 der Figur 3 sein. Die Elektroden sind in Figur 7 mit 71-74 bezeichnet, wobei der schwarze Kern die eigentlichen Elektroden darstellt und sie

umgebend Linien gleicher Kraft (Feldlinien) den Verlauf und die Richtung der auf das Partikel 75 wirkenden Kräfte veranschaulicht. Das Partikel 75 ist hier als Partikelaggregat gezeigt, das durch Zugabe weiterer Partikel 76 (an den
5 Sternenden) wächst und in konvexen Bereich (zwischen den Sternenden) durch Krafteinwirkung geformt wird.

Die Kraftlinien schirmen die Elektroden 71-74 ab, so daß das Partikelaggregat 75 die eigentliche (metallische) Elektrode nicht
10 berührt, also schwebend - von Kraftlinien gehalten - im Raum bzw. der Umgebungsflüssigkeit gehalten wird.

Ansprüche:

1. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen, bei dem
 - einzelne oder in Gruppen ansteuerbare Elektroden (11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f; 31; 32, 33, 34; 42, 41; 61; 71, 72, 73, 74) mit einer Breite, Höhe und einem Abstand im Mikrometer- und/oder Submikrometerbereich räumlich angeordnet sind;
 - die Elektroden einen mit einer Umgebungsflüssigkeit (13, 39a) füllbaren Reaktionsraum (39, 44, 63) bilden und mit variierenden elektrischen Spannungen beaufschlagt werden;
 - wobei sich in der Umgebungsflüssigkeit (13, 39a) kleine Partikeln (12, 21, 22, 23, 43, 62), Partikelaggregate (75) oder mindestens eine dispergierte Phase (39b) von typischen Abmessungen befinden, deren relative Dielektrizitätskonstante und/oder spezifische Leitfähigkeit bei gewählter elektrischer Ansteuerung geringer als die der Umgebungsflüssigkeit ist;
 - die von den Elektroden (11; 31-34; 41, 42; 61; 71-74) auf die Partikeln oder dispergierte Phase wirkenden Kräfte so eingestellt werden, daß die Partikeln/Phase(n) in der Umgebungsflüssigkeit "schwebend" in ihrer Form verändert und - insbesondere während der elektrischen Ansteuerung der Elektroden - vernetzt, gehärtet oder verfestigt oder zu Homo- bzw. Hetero-Aggregaten verbunden werden.
2. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
 - daß der Körper mittels einer chemischen Reaktion verfestigt wird, die insbesondere von außen über optische Anregung, Zugabe von Substanzen oder Elektropolymerisation zeitlich gesteuert wird.
3. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
 - daß der Körper mittels einer physikalischen Veränderung, wie Abkühlen oder Kristallisation, verfestigt wird.

4. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß zwei oder mehrere Tröpfchen verschiedener
Zusammensetzung in der Art eines Mehrkomponentensystems
5 miteinander reagieren und eine Verfestigung ergeben.
5. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß gleichartige oder unterschiedliche Mikropartikeln in
10 geordneter oder ungeordneter Form im Kraftfeld zu Aggregaten
geformt werden und im Reaktionsraum fixiert werden.
6. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
15 daß mehrere Partikeln in verschiedenen Feldkäfigen
nebeneinander gebildet werden und/oder durch Zugabe weiteren
Materials miteinander unter Feldeinfluß verbunden werden.
7. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
20 daß über die Elektroden (11;31-34;41,42;61;71-74) ein
wanderndes, d.h. auch rotierendes elektrisches Feld
- insbesondere hochfrequente Felder im kHz-, MHz-,
GHz-Bereich - erzeugt werden.
- 25 8. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Elektroden nur partiell mit der Teilchensuspension
in (direktem) Kontakt stehen und der Restbereich der
30 Elektroden mit einer Isolierschicht bedeckt ist.
9. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Elektroden auch im Käfigbereich mit einer
35 (isolierenden) Schicht einer Dicke im Submikrometer- oder
Mikrometerbereich bedeckt sind, die es gestattet, das
elektrische Feld in die Suspension auszukoppeln.

10. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
daß einige oder alle Elektroden (11;31-34;41;42;61;71-74)
durch elektronische Bauelemente, wie Transistoren oder
5 Dioden, ersetzt sind oder angesteuert werden.
11. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
daß die 3-dimensionale Anordnung der Elektroden
10 (11;31;41;61;71), Zuführungs kanal (39) und
Reaktionsraum (13,44) mit den Technologien der
Halbleiterstrukturierung erzeugt werden.
12. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
15 dadurch gekennzeichnet,
daß nacheinander Material gleicher oder unterschiedlicher
Zusammensetzung in den Reaktionsraum (13,44) gegeben und dem
bereits gebildeten und/oder verfestigten
Körper (21,22,23;75) angefügt wird, bzw. diesen ein oder
20 mehrfach umhüllt (51,52,53).
13. Formen von Mikropartikeln nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet,
daß jeweils während oder nach der erneuten Materialzugabe
25 die Ansteuerung der Elektroden geändert wird und somit die
aufgebrachte Schicht eine andere Hüllform (52,53) als der
Grundkörper (51) annimmt.
14. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1
30 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
daß in den formbaren Grundkörper (51) Festkörper, Tropfen,
lebende Zellen oder gasgefüllte Hohlräume eingefügt werden
oder an seiner Oberfläche anhaften.
35
15. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
daß der geformte Körper (12,21-23;39c,39b) nur partiell,
insbesondere oberflächlich, verfestigt wird.

16. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**,
daß soviel Material zugegeben wird oder die Elektroden so angesteuert werden, daß der geformte Körper (75,76) aus dem eigentlichen Reaktionsraum (13,44), der von den vorderen Bereichen der Elektroden (71-74) festgelegt wird, herausragt.
17. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**,
daß der geformte Körper (12) nicht vollständig im Feld der Elektroden (11) verfestigt wird, um ihn über elastische und/oder plastische Deformation aus dem Reaktionsraum (13,44) entfernen zu können, und außerhalb weiteren Bearbeitungen und/oder Verfestigungen unterworfen wird.
18. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**,
daß eine Gasblase durch Zugabe einer weiteren Phase umhüllt und stabilisiert wird.
19. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 18, **bei dem**
- (a) lebende, sich im Feldkäfig teilende und wachsende, immobilisierte oder tote Zellen zu Aggregaten über Oberflächenbindungen verbunden werden; oder
 - (b) lebende Zellen mit einer weiteren oder mehreren Phasen zu einem Aggregat verbunden oder umhüllt werden, wobei insbesondere die Umhüllung partiell sehr dünn, für kleinste Moleküle permeabel oder (sogar) durchbrochen ist.

20. Verwendung von (geformten) Mikropartikeln als Implantat in Bioreaktoren, extrakorporalen Systemen oder als pharmakologisches Depotpräparat.
- 5 21. Verwendung von Viren oder Makromolekülen zur elektrodenbeeinflussten Formung von Aggregaten.
22. Verwendung von geformten Mikropartikeln als pharmakologische Dosiersystem (komplette Mikrotablette oder
10 -pille oder Bestandteil davon).
23. Verwendung von - nach Anspruch 1 bis 19 geformten - Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen als Farben-Pigment.

24. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung in Umgebungslösungen erfolgt, die bei Temperaturen unter 0°C und über 100°C flüssig sind.
- 5 25. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Umgebungslösungen über Mikrokanäle in den Reaktionsraum (39,44) und aus ihm heraus geführt werden.
- 10 26. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24, 25, dadurch gekennzeichnet, daß Mikropartikel für Mikropartikel zu einer Kette (39a,39c) vorgegebbarer Länge verbunden werden.
- 15 27. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikeln schalenförmig und/oder kompartimentiert sind und/oder kleiner oder gleichgroß wie
- 20 Zellen des Blutes sind, deren Geometrie oder spezielle Eigenschaften nachbilden und/oder in die Blutbahn, den Verdauungstrakt oder ähnliches injiziert werden und/oder sich dort nach Minuten bis Tagen auflösen oder eine biologische Funktion übernehmen.
- 25 28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 27, bei dem die geformten Mikropartikeln asymmetrisch und/oder durchbrochen gestaltet werden.
- 30 29. Verfahren zum Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die geformten Partikeln durch einen oder mehrere Feldimpulse, appliziert über zwei oder mehrere Elektroden
- 35 während oder nach der Härtung verformt und/oder dielektrisch durchschlagen werden.

30. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Flüssigkeit verwendet wird, die sich erst im Reaktionsraum entmischt und/oder in verschiedene Phasen zerfällt.
31. Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen nach Anspruch 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Entmischung über die Elektroden induziert wird, z.B. durch Ultraschall oder elektrische Felder.
32. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß zeitweise oder durchgängig bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck geformt wird.
33. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein geformter Körper durch Zugabe von Material, Abätzen oder Ablatieren auf eine definierte Masse gebracht wird.
34. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 33, **dadurch gekennzeichnet**, daß durch zusätzliche Kräfte, z.B. eine Flüssigkeitsströmung, der Körper weiter deformiert wird.
35. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß während des Formungs- und/oder des Verfestigungsprozesses die Umgebungsflüssigkeit verändert oder ausgetauscht wird.
36. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 35, **dadurch gekennzeichnet**, daß geformte und weitere Partikeln über die Elektrodenansteuerung orientiert, positioniert und in vorgegebener Form aggregiert und verfestigt werden.

37. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß den Wechsignalen zur Elektrodenansteuerung Gleichspannungsanteile überlagert werden, und/oder sie während der Formung und/oder Verfestigung zeitweise abgeschaltet werden (Intervallsteuerung).
38. Formen von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 24 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Teilchen von außen oder durch die Elektrodenansteuerung zum Schwingen gebracht wird und in diesem Zustand verfestigt wird.
39. Vorrichtung zum Formen von Mikropartikeln aus Flüssigkeiten, Gelen, Festkörpern oder Gasen, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine langgestreckte Reaktionskammer (13,39,44,63) zur Erzeugung bandförmiger, auch gebogener, gewellter oder mit Durchbrüchen versehener Mikrogebilde (39a,39b), wobei entlang der Reaktionskammer (39) eine Mehrzahl von elektrisch aktivierbaren Elektroden-Mehrpole (31a,32a,33a,34a) angeordnet sind, deren jeweilige Elektroden in einer Ebene senkrecht zur langgestreckten Kammer (39) angeordnet sind.
40. Vorrichtung nach Anspruch 39, bei der entlang der Erstreckung der Reaktionskammer (13,39,44,63) auf mindestens zwei Seiten davon Elektrodengebilde (31,32;31,33;33,34;34,32) im Submikrometerbereich vorgesehen sind.
41. Vorrichtung nach Anspruch 39 oder 40, bei der jeder (aufgelihte) Elektroden-Mehrpole ein Quadrupole ist.
42. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, bei der mehr als zwei Elektroden-Mehrpole aneinandergereiht sind.

1 / 5

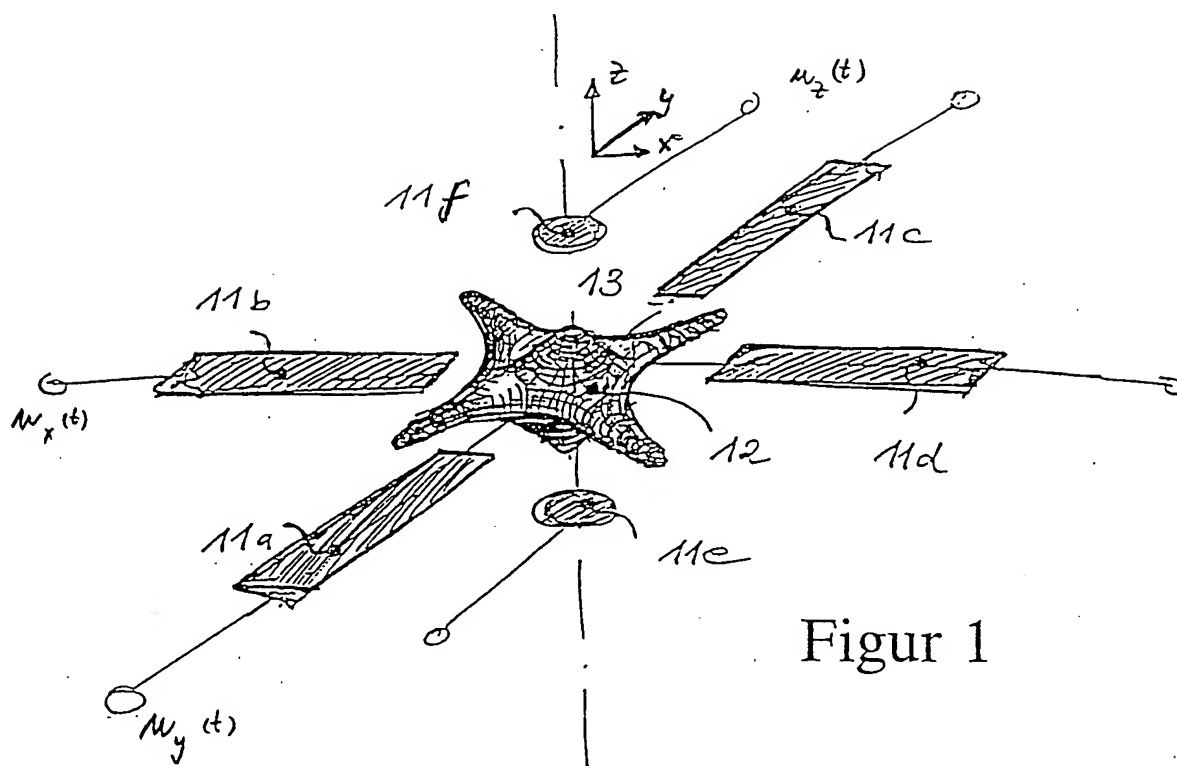
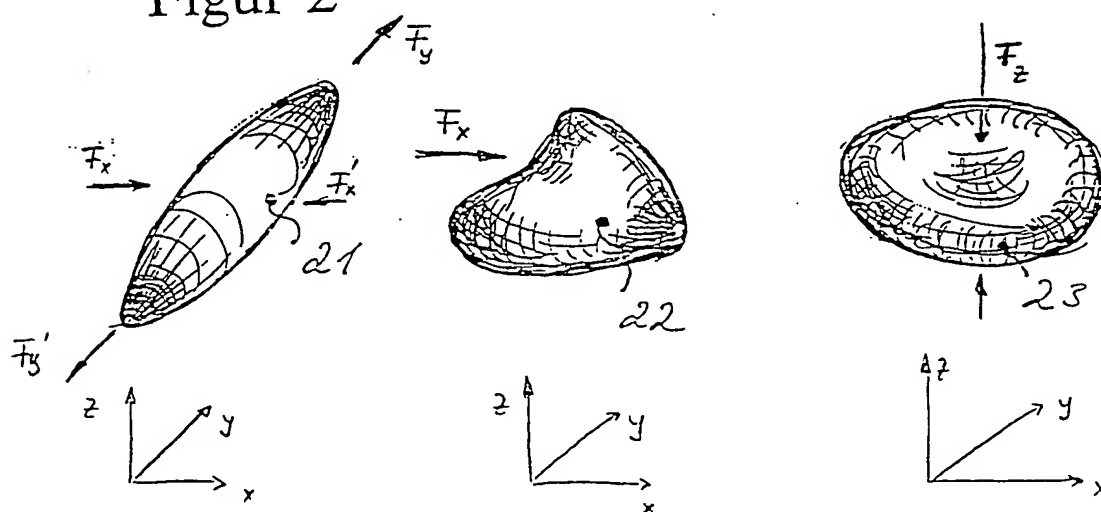
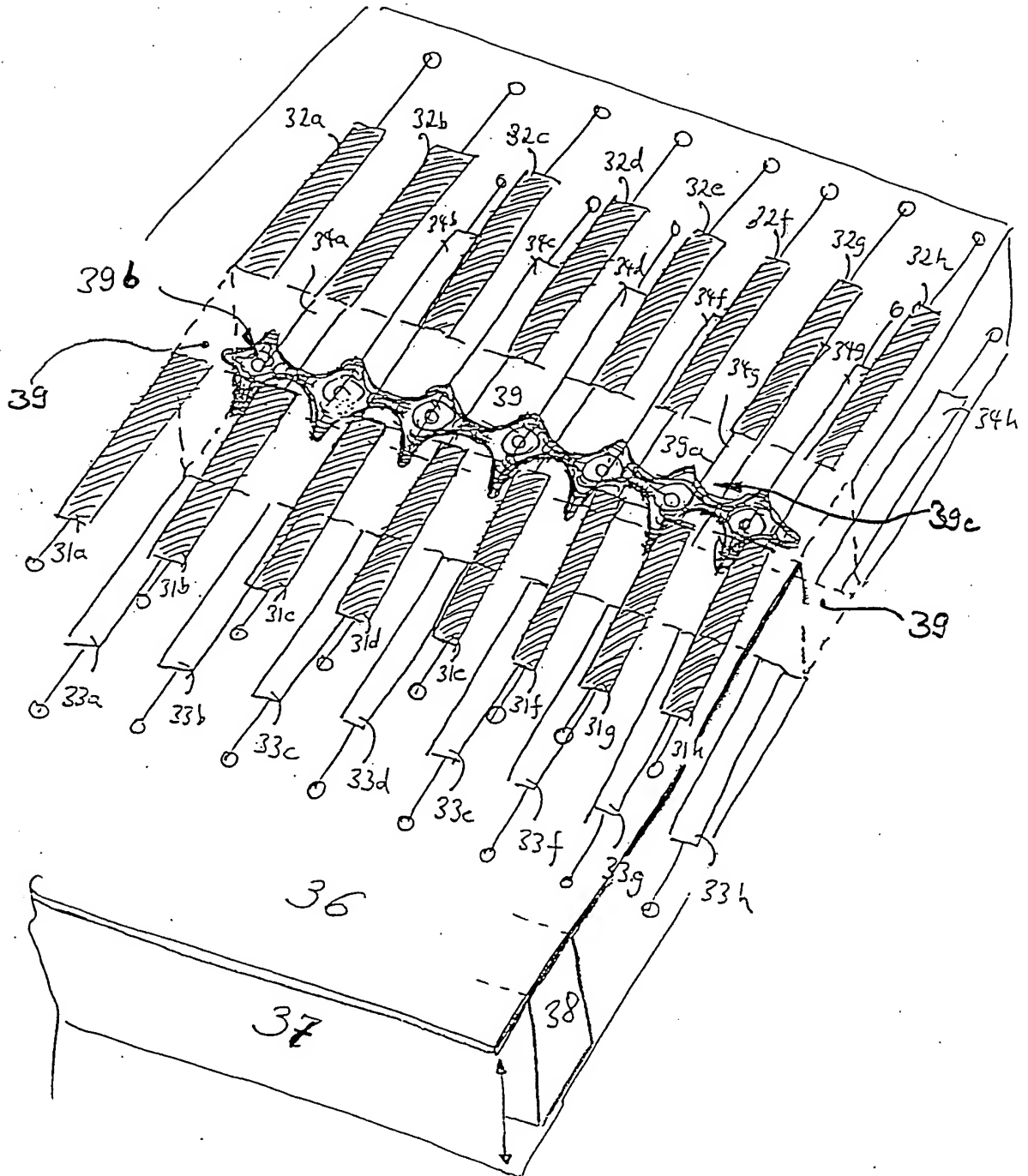


Figure 1

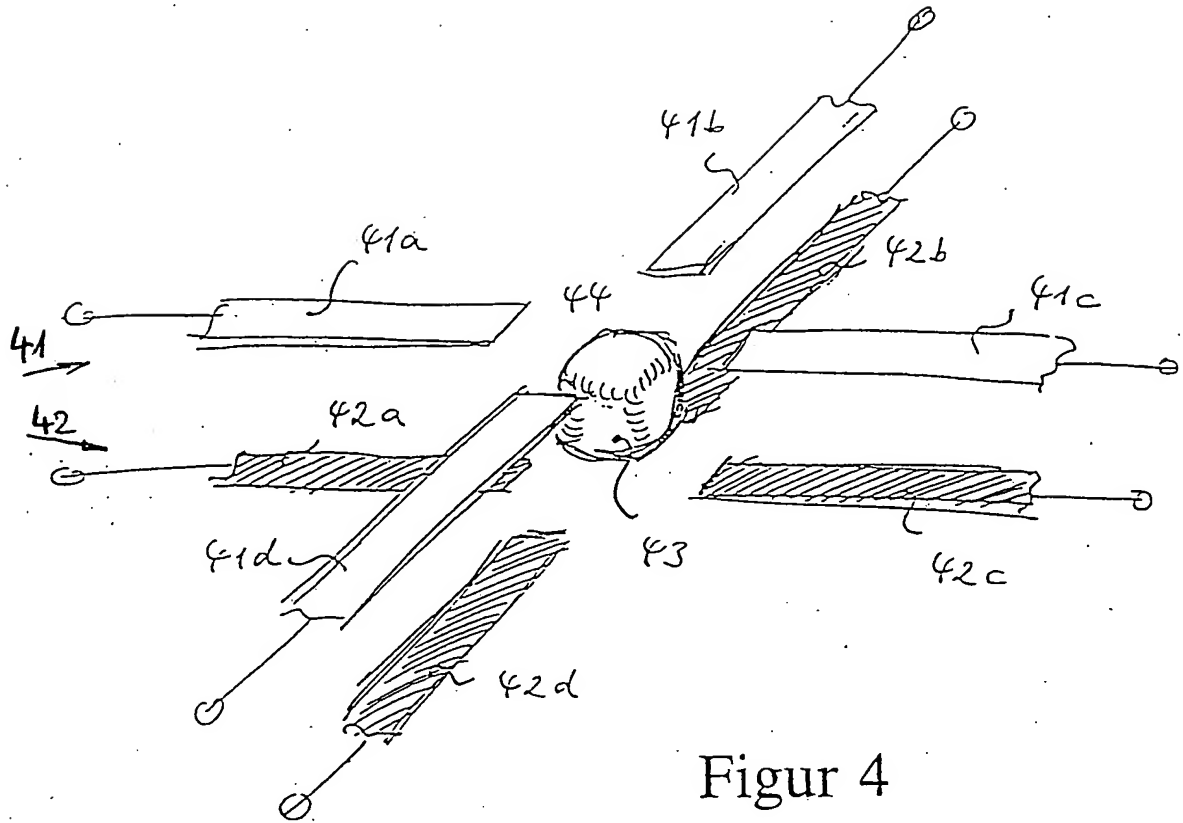
Figure 2



Figur 3

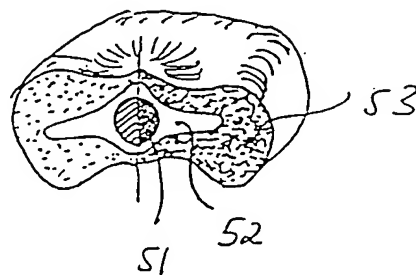


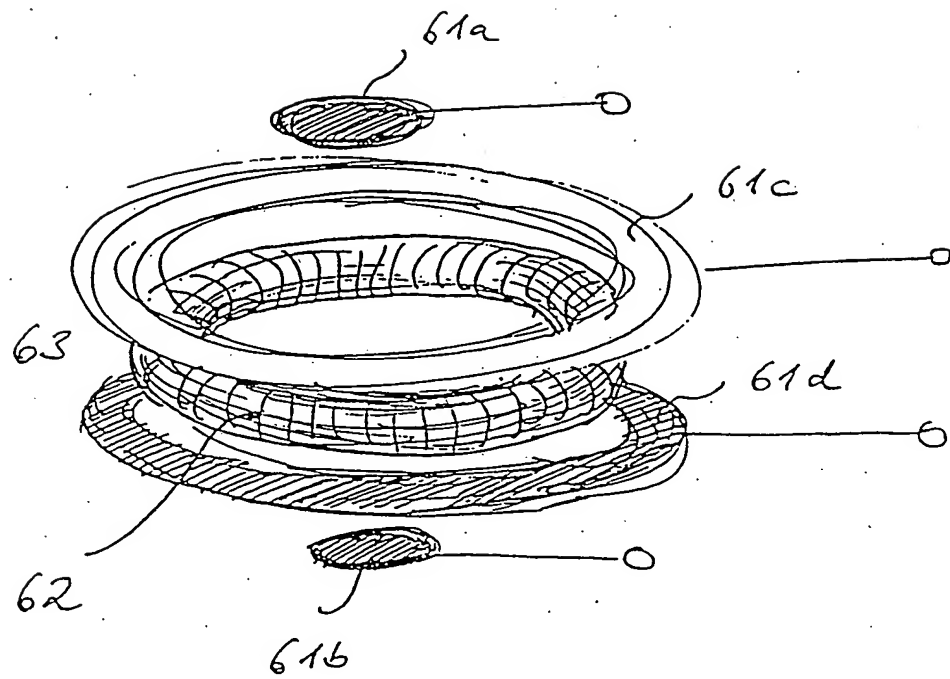
3 / 5



Figur 4

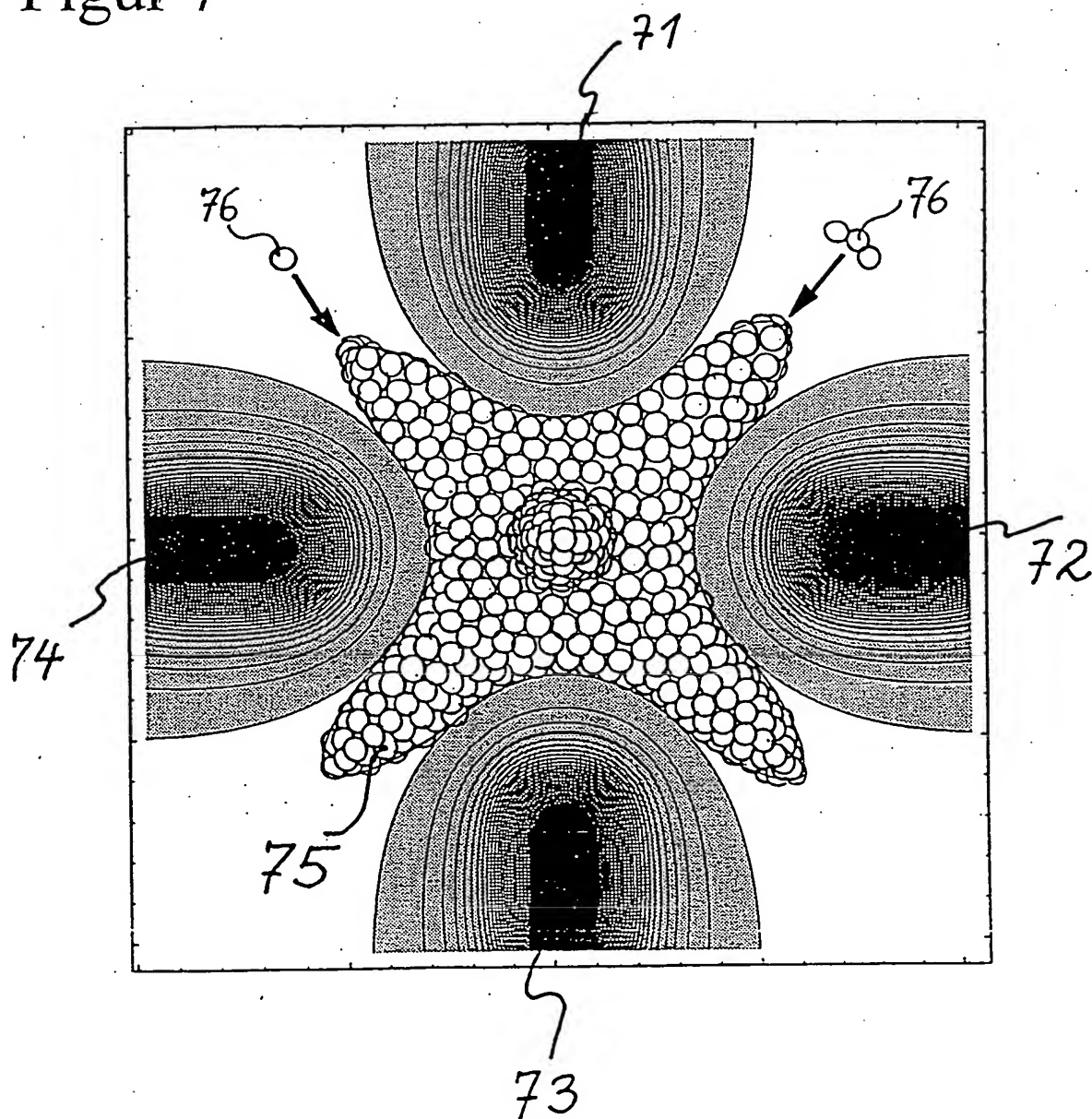
Figur 5





Figur 6

Figur 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/00237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J2/00 B01J13/02 B01J19/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 1157, no. 2, 1993 pages 127-140, SCHELLE ET AL. 'Three-dimensional electric field traps for manipulation of cells - calculation and experimental verification' cited in the application ---	
A	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 1108, no. 2, 1992 pages 215-223, FUHR ET AL. 'Levitation, holding, and rotation of cells within traps made by high-frequency fields' cited in the application ---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 1995

Date of mailing of the international search report

23.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Meertens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/00237

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO-A-93 11866 (RESEARCH LABORATORIES OF AUSTRALIA) 24 June 1993 ---	
A	WO-A-93 05166 (FUCCELL) 18 March 1993 ---	
A	FR-A-2 345 534 (CHRONBERG) 21 October 1977 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I ational Application No

PCT/DE 95/00237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9311866	24-06-93	AU-B-	3152693	19-07-93
		CA-A-	2126235	24-06-93
		EP-A-	0646044	05-04-95
		JP-T-	7502218	09-03-95
WO-A-9305166	18-03-93	AU-A-	2562092	05-04-93
		EP-A-	0607178	27-07-94
		JP-T-	6510193	17-11-94
		NZ-A-	244216	27-06-94
FR-A-2345534	21-10-77	BE-A-	852759	22-09-77
		DE-A-	2712318	29-09-77
		GB-A-	1547047	06-06-79
		JP-A-	52128907	28-10-77
		NL-A-	7703095	27-09-77
		US-A-	4092231	30-05-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 95/00237

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 B01J2/00 B01J13/02 B01J19/08		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 B01J B01D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, Bd. 1157, Nr. 2, 1993 Seiten 127-140, SCHELLE ET AL. 'Three-dimentional electric field traps for manipulation of cells - calculation and experimental verification' in der Anmeldung erwähnt ---	
A	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, Bd. 1108, Nr. 2, 1992 Seiten 215-223, FUHR ET AL. 'Levitation, holding, and rotation of cells within traps made by high-frequency fields' in der Anmeldung erwähnt --- -/--	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. Juni 1995		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23.06.95
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Meertens, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00237

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO-A-93 11866 (RESEARCH LABORATORIES OF AUSTRALIA) 24.Juni 1993 ---	
A	WO-A-93 05166 (FUCCELL) 18.März 1993 ---	
A	FR-A-2 345 534 (CHRONBERG) 21.Oktober 1977 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9311866	24-06-93	AU-B- 3152693	19-07-93
		CA-A- 2126235	24-06-93
		EP-A- 0646044	05-04-95
		JP-T- 7502218	09-03-95
WO-A-9305166	18-03-93	AU-A- 2562092	05-04-93
		EP-A- 0607178	27-07-94
		JP-T- 6510193	17-11-94
		NZ-A- 244216	27-06-94
FR-A-2345534	21-10-77	BE-A- 852759	22-09-77
		DE-A- 2712318	29-09-77
		GB-A- 1547047	06-06-79
		JP-A- 52128907	28-10-77
		NL-A- 7703095	27-09-77
		US-A- 4092231	30-05-78

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**